

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. März 2004 (18.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/022522 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07C 213/00**,  
29/149

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/009513

(22) Internationales Anmeldedatum:  
28. August 2003 (28.08.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 41 292.8 4. September 2002 (04.09.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];  
67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FISCHER, Rolf-Hart-  
muth** [DE/DE]; Bergstr.98, 69121 Heidelberg (DE). **BOT-  
TKE, Nils** [DE/DE]; Werderstr. 12, 68165 Mannheim  
(DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF AKTIENGE-  
SELLSCHAFT**; 67056 LUDWIGSHAFEN (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT,  
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE 2-AMINO-,2-CHLORO-,2-HYDROXY OR  
2-ALKOXY-1-ALCOHOLS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG OPTISCH AKTIVER 2-AMINO-,2-CHLOR-,2-HYDROXY ODER  
2-ALKOXY-1-ALKOHOLE

(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of optically active 2-amino-, 2 chloro-, 2-hydroxy- or 2-alkoxy-1-  
alkanols by catalytic hydrogenation of corresponding optically active 2-amino-, -chloro-, 2-hydroxy- and 2-alkoxy carboxylic acids  
or the acid derivatives thereof. According to the inventive method, hydrogenation is carried out in the presence of palladium and  
rhenium or catalysts containing palladium and rhenium.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung optisch aktiver 2-Amino-, 2 Chlor-, 2-Hydroxy- oder  
2-Alkoxy-1-Alkanole durch katalytische Hydrierung entsprechender optisch aktiver 2-Amino-, -Chlor-, 2-Hydroxy- und 2-Alko-  
xycarbonsäuren oder ihrer Säurederivate, wobei man die Hydrierung in Gegenwart von Palladium und Rhenium oder Platin und  
Rhenium enthaltenden Katalysatoren durchführt.



WO 2004/022522 A1

Verfahren zur Herstellung optisch aktiver 2-Amino-, 2-Chlor-, 2-Hydroxy oder 2-Alkoxy-1-alkohole

## 5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung optisch aktiver 2-Amino-, 2-Chlor-, 2-Hydroxy- oder 2-Alkoxy-1-alkohole durch katalytische Hydrierung optisch aktiver

10 2-Amino-, 2-Chlor-, 2-Hydroxy- oder 2-Alkoxycarbonsäuren oder ihrer Säurederivate.

Wie aus EP-A-696 575 und EP-A-717 023 bekannt, lassen sich optisch aktive 2-Aminocarbonsäuren und 2-Hydroxycarbonsäuren in

15 Gegenwart von Rutheniumkatalysatoren wie elementarem Ruthenium, Rutheniumoxiden und -hydroxiden oder Ruthenium auf Trägern zu optisch aktiven 2-Amino-1-Alkanolen und 1,2-Alkandiolen hydrieren. Bei einer Reaktionsführung zwischen 80 und 100°C bleibt dabei ein Enantiomerenüberschuss von bis zu 98,5 % e.e. erhalten.

20 Die Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse an 2-Amino-1-alkanolen lassen sich nach WO 99/38838 noch dadurch steigern, dass man die entsprechenden 2-Aminocarbonsäuren in Gegenwart von Mineralsäuren und solchen Rutheniumkatalysatoren hydriert, die ein bis zwei

25 weitere Elemente der Ordnungszahl 23 bis 82 enthalten. Besonders bevorzugt sind dabei Ruthenium/Rhenium-Katalysatoren, bei deren Nutzung Enantiomerenüberschüsse von bis zu 99,9 % e.e. erhalten bleiben.

30 Nach WO 99/38824 lassen sich auch die Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse an 1,2-Alkandiolen dadurch steigern, dass man Ruthenium-Katalysatoren verwendet, die ein oder zwei weitere Elemente der Ordnungszahlen 23 bis 82 enthalten. Der Zusatz von Rhenium ist dabei besonders bevorzugt.

35 WO 99/38613 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von besonders vorteilhaften Katalysatoren, die Ruthenium und mindestens ein weiteres Element der Ordnungszahl 23 bis 82 enthalten und deren Verwendung für Hydrierungen. Das Verfahren ist dadurch

40 gekennzeichnet, dass man eine Aufschlammung einer Rutheniumverbindung, die eine spezifische Oberfläche von 50 bis 300 m<sup>2</sup>/g aufweist, mit einer Lösung von mindestens einer Metallverbindung zusammenbringt. Besonders bevorzugt sind dabei trägerfreie Ruthenium/Rhenium-Katalysatoren, die für die Herstellung optisch

45 aktiver 2-Aminoalkohole oder 1,2-Diole verwendet werden.

## 2

Weiterhin ist bekannt, dass sich optisch aktive 2-Amino- und 2-Hydroxycarbonsäureester bei 25°C und 100 bar Wasserstoffdruck in Gegenwart von aus Rhodium und Platin bestehenden Katalysatoren und einem Lösungsmittel zu entsprechenden optisch aktiven

- 5 2-Aminoalkoholen bzw. 1,2-Diolen mit Enantiomerenüberschüssen von über 99 % e.e. hydrieren lassen (M. Studer et al., Adv. Synth. Catal. 2001, 343, Seiten 802-808).

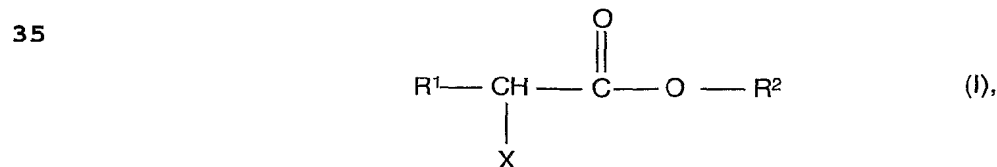
Aus WO 98/52891 ist bekannt, aliphatische Carbonsäuren,

- 10 Anhydride, Ester oder Lactone in Gegenwart von Platin/Rhenium-Katalysatoren, die ein weiteres Element wie Molybdän, Silber oder Palladium enthalten, zu den entsprechenden Alkoholen zu hydrieren. Dadurch lassen sich Korrosionsprobleme vermeiden.
- 15 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines verbesserten Verfahrens für die Hydrierung optisch aktiver 2-Amino-, 2-Chlor-, 2-Hydroxy- und 2-Alkoxycarbonsäuren und ihrer Säurederivate zu den entsprechenden optisch aktiven Alkoholen. Die für die Hydrierung zu verwendenden Katalysatoren sollen
- 20 leicht herstellbar sein, eine hohe Aktivität besitzen und zu hohen Wertproduktausbeuten und Enantiomerenüberschüssen führen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst in einem Verfahren zur Herstellung optisch aktiver 2-Amino-, 2-Chlor-, 2-Hydroxy- oder

- 25 2-Alkoxy-1-Alkanole durch katalytische Hydrierung entsprechender optisch aktiver 2-Amino-, 2-Chlor-, 2-Hydroxy- und 2-Alkoxy-carbonsäuren oder ihrer Säurederivate, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Hydrierung in Gegenwart von Palladium und Rhenium oder Platin und Rhenium enthaltenden Katalysatoren durch-
- 30 führt.

In dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man z.B. optisch aktive Carbonsäuren oder deren Derivate der Formel I,



- 40 in der die Reste folgende Bedeutung haben:

- R<sup>1</sup>: Geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-Aralkyl oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, wobei die genannten Reste
- 45 durch NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, OH, COOH und/oder weitere, unter den Reaktionsbedingungen stabile Gruppen substituiert sein können,

## 3

R<sup>2</sup>: Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

X: Chlor, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> oder OR<sup>7</sup>,

5

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>:

Unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-Aralkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, in dem eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch O oder NR<sup>8</sup> ersetzt ist,

10

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> sowie R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>:

Unabhängig voneinander jeweils gemeinsam auch -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, wobei m eine ganze Zahl von 4 bis 7 bedeutet,

15

R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup>:

Gemeinsam auch -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, wobei n einer ganzen Zahl von 2 bis 6 entspricht,

20 R<sup>7</sup>: Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

R<sup>1</sup> und R<sup>7</sup>:

Gemeinsam auch -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, wobei n einer ganzen Zahl von 2 bis 6 entspricht und

25

R<sup>8</sup>: Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-Aralkyl oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl,

30 oder deren Säureanhydride einsetzen und zu den entsprechenden optisch aktiven Alkoholen hydrieren.

Die Reste R<sup>1</sup> können breit variiert werden und auch mehrere, z.B. 1 bis 3 unter den Reaktionsbedingungen stabile Substituenten wie

35 NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, OH und/oder COOH tragen.

Beispielhaft seien folgende Reste für R<sup>1</sup> genannt:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl wie Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl,  
 40 1-Methyl-propyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl,  
 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Di-methylpropyl,  
 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl,  
 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl,  
 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl,  
 45 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethyl-  
 butyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethyl-  
 propyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl,

## 4

C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl wie C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl (vorstehend genannt) oder unverzweigtes oder verzweigtes Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl oder Dodecyl,

- 5 C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-Aralkyl wie Phenylmethyl, 1-Phenylethyl 2-Phenylethyl, 1-Phenylpropyl, 2-Phenylpropyl oder 3-Phenylpropyl,

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl wie Phenyl, Naphthyl oder Anthracenyl, wobei die aromatischen Reste Substituenten wie NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, OH und/oder COOH

- 10 tragen können.

Für R<sup>2</sup> seien beispielhaft folgende Bedeutungen genannt:

- 15 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl (wie vorstehend genannt) oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

Anstelle der Carbonsäureester können auch die Säureanhydride als Carbonsäurederivate eingesetzt werden.

- 20

Der Rest X steht für Chlor, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> oder OR<sup>7</sup>, wobei R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>, genauso wie R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, bzw. R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-Aralkyl oder  
25 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, insbesondere Phenyl, oder für C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl (jeweils wie vorstehend für die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> genannt) stehen.

- Die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> sowie R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> können unabhängig voneinander jeweils gemeinsam auch für -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- stehen, wobei  
30 m eine ganze Zahl von 4 bis 7, insbesondere 4 oder 5 bedeutet. Dabei kann eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch O oder NR<sup>8</sup> ersetzt sein.

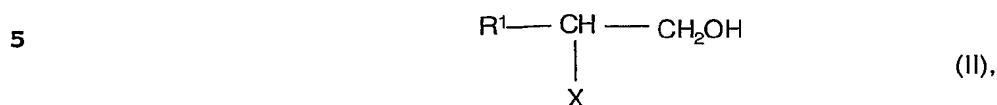
Die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup> können auch gemeinsam für -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- stehen, wobei n einer ganzen Zahl von 2 bis 6 entspricht.

- 35

- Der Rest R<sup>7</sup> steht vorzugsweise für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, besonders bevorzugt für Methyl, Ethyl, 1-Methylethyl, 1,1-Dimethylethyl, Hexyl, Cyclohexyl oder Dodecyl. Er kann auch gemein-  
40 sam mit R<sup>1</sup> für -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- stehen, wobei n einer ganzen Zahl von 2 bis 6 entspricht.

## 5

Durch die erfindungsgemäße Hydrierung werden daraus die entsprechenden optisch aktiven Alkohole der Formel II,



in der  $\text{R}^1$  und X die oben genannten Bedeutungen besitzen, erhalten.

10

Als Ausgangsstoffe kommen beispielsweise 2-Amino-, 2-Chlor-, 2-Hydroxy- oder 2-Alkoxy-carbonsäuren und deren Derivate in Betracht, wobei der Rest  $\text{R}^1$ , soweit unter den Reaktionsbedingungen inert, wie oben beschrieben, breit variiert werden

15 kann.

Aufgrund der leichten Verfügbarkeit werden bevorzugt 2-Aminosäuren der Formel I wie Phenylalanin, Threonin, Glutaminsäure, Prolin, Asparaginsäure, Alanin, Ornithin, Valin, Leucin und Iso-

20 leucin und deren Derivate, sowie 2-Hydroxy- und 2-Chlorcarbon-säuren wie Weinsäure, Milchsäure, 2-Chlorpropionsäure und Äpfel-säure und deren Derivate eingesetzt.

Die für das erfindungsgemäße Verfahren verwendeten Katalysatoren

25 enthalten Palladium und Rhenium oder Platin und Rhenium. Sie können mit oder ohne Katalysator-Träger für die erfindungsgemäße Hydrierung verwendet werden. Sie können zusätzlich noch mindestens ein weiteres Element mit einer Ordnungszahl von 23 bis 82 enthalten.

30

Weitere Elemente in diesem Sinne sind Titan, Vanadium, Chrom, Mangan, Eisen, Kobalt, Nickel, Kupfer, Zink, Zirkon, Molybdän, Silber, Zinn, Wolfram, Blei, Lanthan und Cer, bevorzugt Silber, Wolfram, Molybdän und Zinn, besonders bevorzugt Silber und Zinn.

35

Das Gewichtsverhältnis von Platin oder Palladium zu Rhenium beträgt vorzugsweise 100:1 bis 0,01:1, besonders bevorzugt 50:1 bis 0,05:1, insbesondere 10:1 bis 0,1:1. Das Gewichtsverhältnis von Platin oder Palladium zu dem mindestens einen weiteren

40 Element beträgt vorzugsweise 100:1 bis 10:1, besonders bevorzugt 50:1 bis 20:1.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Katalysatoren können Palladium, Platin, Rhenium und die gegebenenfalls zusätzlichen Elemente in

45 verschiedener Form enthalten, beispielsweise in elementarer Form, in Form von Verbindungen des Palladiums, Platins, Rheniums und der zusätzlichen Elemente oder in Form einer intermetallischen

Verbindung des Palladiums, Platins, Rheniums und der zusätzlichen Elemente.

Der Katalysator kann als Voll- oder Trägerkatalysator eingesetzt werden. Beim Einsatz als Trägerkatalysator können als Trägermaterial alle geeigneten Materialien, beispielsweise Kohlen, Ruße, Graphite, Siliziumcarbide, Siliziumdioxide, Silikate, Zeolithe, Titandioxid, Zirkondioxid und Tonerden eingesetzt werden. Diese Trägerkatalysatoren können beispielsweise 1 bis 50 Gew.-% Metall in elementarer Form oder in Form von Verbindungen enthalten. Besonders bevorzugt als Trägermaterial ist oxidativ oder mit Mineralsäure vorbehandelte Aktivkohle. Die Herstellung derartiger Katalysatoren ist z.B. in EP-A-848 991 und US 5 698 749 beschrieben.

Falls nicht auf ein Trägermaterial aufgebracht, können die Katalysatoren beispielsweise in kolloidaler Form oder als feinteiliger Feststoff in der erfindungsgemäßen Weise eingesetzt werden. Beispiele für Katalysatoren sind fein verteilte Palladium/Rhenium-, Platin/Rhenium-, Palladium/Rhenium/Silber-, Platin/Rhenium/Silber-, Palladium/Rhenium/Molybdän-, Platin/Rhenium/Wolfram-, Platin/Rhenium/Zinn-Partikel, z.B. in metallischer Form oder in Form ihrer Oxide, Hydroxide, Halogenide, Nitrate, Carboxylate, Acetylacetonate oder als Aminkomplexe.

Besonders bevorzugt sind trägerfreie bimetallische Palladium/Rhenium- oder Platin/Rheniumkatalysatoren. Diese können zusätzlich noch mindestens ein weiteres Element der Ordnungszahl 23 bis 82 enthalten. Ihre Herstellung kann z.B. durch Reduktion von Gemischen aus Platinoxid bzw. Palladiumoxid und Rheniumoxid mit einem Reduktionsmittel wie z.B. Wasserstoff erfolgen. Die Abscheidung eines dritten Metalls kann bei der Herstellung des Katalysators oder in situ, während der Hydrierreaktion erfolgen. Die Herstellung solcher Katalysatoren ist beispielsweise in WO 98/52891 beschrieben.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die oben beschriebenen optisch aktiven Ausgangsstoffe in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Säure hydriert. In der Regel beträgt der Zusatz an Säure 0,5 bis 1,5 Äquivalente, besonders bevorzugt 1 bis 1,3 Äquivalente, bezogen auf 1 Äquivalent der in den Ausgangsstoffen gegebenenfalls vorhandenen basischen Gruppen. Als organische Säuren kommen beispielsweise Essigsäure, Propionsäure und Adipinsäure in Betracht. Bevorzugt ist der Zusatz anorganischer Säuren, insbesondere Schwefelsäure, Salzsäure und Phosphorsäure. Die Säuren

können beispielsweise als solche, in Form wässriger Lösungen oder in Form ihrer separat hergestellten Salze mit den zu hydrierenden Ausgangsstoffen, z.B. als Sulfate, Hydrogensulfate, Hydrochloride, Phosphate, Mono- oder Dihydrogenphosphate eingesetzt werden.

Bezogen auf 1 Mol eingesetzter optisch aktiver Ausgangsverbindung kann man z.B. 0,1 bis 10 g der erfindungsgemäß verwendeten, Platin bzw. Palladium, Rhenium und gegebenenfalls zusätzliche Metalle enthaltenden Katalysatoren oder 1 bis 50 g der trägergebundenen Katalysatoren einsetzen.

Im Allgemeinen wird das erfindungsgemäße Verfahren in Gegenwart eines Lösungsmittels für die optisch aktiven Ausgangsstoffe der Formel I durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise Wasser, mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel und Gemische aus beiden in Frage. Als mit Wasser mischbare Lösungsmittel seien niedrigere Alkohole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und mit Wasser mischbare Ether wie z.B. Tetrahydrofuran oder Dioxan genannt. Bevorzugte Lösungsmittel sind Wasser und Gemische, die Wasser und niedrigere Alkohole und/oder Tetrahydrofuran enthalten.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann man z.B. bei Temperaturen im Bereich von 30 bis 140°C und Drucken im Bereich von 5 bis 300 bar durchführen. Bevorzugt sind Temperaturen von 50 bis 130°C und Drucke von 10 bis 280 bar. Besonders bevorzugt sind Temperaturen von 60 bis 120°C und Drucke von 50 bis 250 bar.

Die Reaktion ist beendet, wenn kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Üblicherweise beträgt die Hydrierzeit 0,5 bis 8 Stunden.

Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kann man beispielsweise zunächst abkühlen, den Katalysator z.B. durch Filtration abtrennen, die vorhandenen leicht flüchtigen Bestandteile wie Lösungsmittel und Reaktionswasser durch Destillation, gegebenenfalls unter vermindertem Druck, teilweise oder ganz entfernen. Im Fall von 2-Aminocarbonsäuren als Ausgangsverbindungen kann man aus dem Rückstand mit Base, z.B. wässriger Alkalilauge oder alkoholischer Alkoholatlösung, den Aminoalkohol aus seinem Salz freisetzen, das ausgefallene Salz abtrennen und das Filtrat im Vakuum fraktionieren. Der abgetrennte Katalysator lässt sich, wie das Lösemittel, wiederverwenden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann kontinuierlich, halb- oder diskontinuierlich durchgeführt werden.



Ausführungsbeispiele:

Allgemeine Hydriervorschrift:

- 5 In einem Metallautoklaven werden 0,1 g  $\text{PtO}_2$  und 0,2 g  $\text{Re}_2\text{O}_7$ , suspendiert in 9 g Wasser, vorgelegt und mit 60 bar Wasserstoff abgepresst. Die Suspension wird 1 Stunde bei 270°C gerührt, nach dem Abkühlen entspannt und 1 g der zu hydrierenden Verbindung hinzugegeben. Danach wird unter den unten angegebenen Bedingungen  
10 hydriert.

Beispiele 1 bis 3: Herstellung von (S)-Leucinol

- Analog der angegebenen Vorschrift wurden 1 g enantiomeren-  
15 reines (L)-Leucin (99,9 % e.e.) zusammen mit 0,5 g konzentrierter Schwefelsäure hydriert. Die Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst:

20

Bei- spiel	Druck [bar]	Temperatur [°C]	Reaktionsdauer [h]
1	100	60	5
2	100	80	5
3	100	100	5

- 25 Tabelle 1

- Zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse wurden Proben der Reaktionsausträge mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, trifluoracetyliert und anschließend gaschromatographisch mittels  
30 einer chiralen Cyclodex GTA-Säule analysiert. Die Enantiomerenüberschüsse wurden in allen 3 Beispielen zu größer 99 % e.e. bestimmt.

Beispiel 4: Herstellung von (S)-1,2-Propandiol

- 35 Analog der oben angegebenen Vorschrift wurde 1 g enantiomerenreine (L)-Milchsäure (99,9 % e.e.) 5 Stunden bei 200 bar Wasserstoffdruck und einer Temperatur von 80°C hydriert.
- 40 Der Enantiomerenüberschuss des Reaktionsaustrages wurde gaschromatographisch mittels einer Chirasil-Dex-Kapillare zu größer 99 % e.e. bestimmt.

## Beispiel 5: Herstellung von S-1,2,4-Butantriol

In einem Metallautoklaven wurde eine Suspension aus 1,6 g  $\text{PtO}_2$  und 4 g  $\text{Re}_2\text{O}_7$  in 50 g Wasser vorgelegt, mit 60 bar Wasserstoff  
5 abgepresst und 1 Stunde bei 270°C und 124 bar gerührt. Nach dem Abkühlen wurde entspannt, 24 g L(-)-Äpfelsäure in 100 ml Wasser zugegeben und anschließend 12 Stunden bei 100°C und einem Druck von 250 bar hydriert. Man erhielt S-1,2,4-Butantriol in einer Ausbeute von 40,8 % und mit einem Enantiomerenüberschuss von  
10 97,2 % e.e.

## Beispiel 6: Herstellung von S-Alaninol

In einem Metallautoklaven wurde eine Suspension aus 0,4 g  $\text{PtO}_2$   
15 und 1 g  $\text{Re}_2\text{O}_7$  in 50 g Wasser vorgelegt, mit 60 bar Wasserstoff abgepresst und 1 Stunde bei 270°C und 125 bar gerührt. Nach dem Abkühlen wurde entspannt, 24 g L-Alanin und 13,8 g konzentrierte Schwefelsäure in 100 ml Wasser zugegeben und anschließend  
20 12 Stunden bei 60°C und einem Druck von 200 bar hydriert. Bei einem Umsatz von 14 % erhielt man Alaninol mit einem Enantiomerenüberschuss von 99,4 % e.e.

Vergleichsbeispiel 1: Hydrierung von enantiomerenreiner  
(L)-Milchsäure ohne  $\text{Re}_2\text{O}_7$

25 Beispiel 4 wurde unter den angegebenen Reaktionsbedingungen aber unter Weglassen von 0,2 g  $\text{Re}_2\text{O}_7$  durchgeführt. Die gaschromatographische Analyse ergab, dass sich nur rund 1 % der (L)-Milchsäure zu 1,2-Propandiol umgesetzt hatte.

30

35

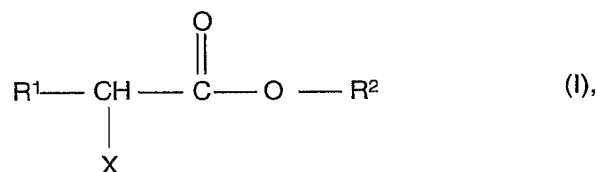
40

45

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung optisch aktiver 2-Amino-, 2-Chlor-,  
 5 2-Hydroxy- oder 2-Alkoxy-1-Alkanole durch katalytische  
 Hydrierung entsprechender optisch aktiver 2-Amino-, 2-Chlor-,  
 2-Hydroxy- und 2-Alkoxycarbonsäuren oder ihrer Säurederivate,  
 dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung in Gegenwart  
 10 von Palladium und Rhenium oder Platin und Rhenium ent-  
 haltenden Katalysatoren durchführt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man  
 optisch aktive 2-Amino-, 2-Chlor-, 2-Hydroxy- oder 2-Alkoxy-  
 carbonsäuren oder deren Ester der Formel I,

15



20

in der die Reste folgende Bedeutung haben:

- 25  $\text{R}^1$ : Geradkettiges oder verzweigtes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -Alkyl,  
 $\text{C}_7$ - $\text{C}_{12}$ -Aralkyl oder  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -Aryl, wobei die genannten  
 Reste durch  $\text{NR}^3\text{R}^4$ , OH, COOH und/oder weitere, unter den  
 Reaktionsbedingungen stabile Gruppen substituiert sein  
 können,
- 30  $\text{R}^2$ : Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -Alkyl  
 oder  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -Cycloalkyl,
- $\text{X}$ : Chlor,  $\text{NR}^5\text{R}^6$  oder  $\text{OR}^7$ ,
- 35  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$ :  
 Unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, geradkettiges  
 oder verzweigtes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -Alkyl,  $\text{C}_7$ - $\text{C}_{12}$ -Aralkyl,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -Aryl,  
 $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -Cycloalkyl oder  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -Cycloalkyl, in dem eine  
 $\text{CH}_2$ -Gruppe durch O oder  $\text{NR}^8$  ersetzt ist.
- 40  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  sowie  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$ :  
 Unabhängig voneinander jeweils gemeinsam auch  $-(\text{CH}_2)_m-$ ,  
 wobei m eine ganze Zahl von 4 bis 7 bedeutet,

45

## 11

R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup>:

Gemeinsam auch  $-(CH_2)_n-$ , wobei n einer ganzen Zahl von 2 bis 6 entspricht,

- 5 R<sup>7</sup>: Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

R<sup>1</sup> und R<sup>7</sup>:

- 10 Gemeinsam auch  $-(CH_2)_n-$ , wobei n einer ganzen Zahl von 2 bis 6 entspricht und

R<sup>8</sup>: Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-Aralkyl oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl,

- 15 oder deren Säureanhydride einsetzt und zu den entsprechenden optisch aktiven Alkoholen hydriert.

- 20 3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Palladium/Rhenium- oder Platin/Rhenium-Katalysatoren mindestens ein Element aus der Gruppe der Elemente Titan, Vanadium, Chrom, Mangan, Eisen, Kobalt, Nickel, Kupfer, Zink, Zirkon, Molybdän, Silber, Zinn, Wolfram, Blei, Lanthan und Cer enthalten.

- 25 4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Palladium/Rhenium- oder Platin/Rhenium-Katalysatoren mindestens ein Element aus der Gruppe der Elemente Silber, Molybdän, Wolfram oder Zinn enthalten.

- 30 5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Palladium/Rhenium- oder Platin/Rhenium-Katalysatoren ungeträgert oder auf einen Träger aufgebracht eingesetzt werden.

- 35 6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis der Elemente Palladium oder Platin zu Rhenium 100:1 bis 0,01:1 beträgt.

- 40 7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis der Elemente Palladium oder Platin zu Rhenium 50:1 bis 0,05:1 beträgt.

- 45 8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis der Elemente Palladium oder Platin zu dem mindestens einen weiteren Element des Katalysators 100:1 bis 10:1 beträgt.

## 12

9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung in Gegenwart einer Säure durchführt.

5 10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung bei einer Temperatur von 30 bis 140°C durchführt.

10

15

20

25

30

35

40

45

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/09513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07C213/00 C07C29/149

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 38824 A (SCHULZE TILLING ANDREAS ;ANTONS STEFAN (DE); WOLTERS ERICH (DE); B) 5 August 1999 (1999-08-05) cited in the application claim 1; examples 1-12 ----	1,2
A	WO 99 38613 A (SCHULZE TILLING ANDREAS ;ANTONS STEFAN (DE); WOLTERS ERICH (DE); B) 5 August 1999 (1999-08-05) cited in the application claims 1,3; examples 6-16 ----	1,2
A	WO 99 38838 A (SCHULZE TILLING ANDREAS ;ANTONS STEFAN (DE); WOLTERS ERICH (DE); B) 5 August 1999 (1999-08-05) cited in the application claims 1-10; examples 1-20; table 1 ----- -/--	1,2



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 2004

Date of mailing of the international search report

02/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/09513

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 52891 A (WULFF DOERING JOACHIM ;BASF AG (DE); PINKOS ROLF (DE); FISCHER ROL) 26 November 1998 (1998-11-26) cited in the application claims 1-9 ---	1
A	EP 0 589 168 A (HUELS CHEMISCHE WERKE AG) 30 March 1994 (1994-03-30) page 2 -page 3; claim 1 ---	1
A	DE 27 15 666 A (HOECHST AG) 12 October 1978 (1978-10-12) claim 1; example 1 ---	1
A	EP 1 112 776 A (TONEN SEKIYUKAGAKU KK) 4 July 2001 (2001-07-04) claim 1 -----	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/09513

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9938824	A	05-08-1999	DE 19803893 A1	05-08-1999
			AU 2717099 A	16-08-1999
			WO 9938824 A1	05-08-1999
			EP 1066232 A1	10-01-2001
			JP 2002501935 T	22-01-2002
			US 6355848 B1	12-03-2002
WO 9938613	A	05-08-1999	DE 19803888 A1	05-08-1999
			AU 3249499 A	16-08-1999
			WO 9938613 A1	05-08-1999
			EP 1051250 A1	15-11-2000
			JP 2002501817 T	22-01-2002
			US 6376414 B1	23-04-2002
WO 9938838	A	05-08-1999	DE 19803892 A1	05-08-1999
			AU 2617899 A	16-08-1999
			DE 59904948 D1	15-05-2003
			WO 9938838 A1	05-08-1999
			EP 1051388 A1	15-11-2000
			JP 2002501941 T	22-01-2002
			US 6310254 B1	30-10-2001
WO 9852891	A	26-11-1998	DE 19720657 A1	19-11-1998
			CN 1109009 B	21-05-2003
			DE 59806195 D1	12-12-2002
			WO 9852891 A1	26-11-1998
			EP 0983219 A2	08-03-2000
			ES 2187029 T3	16-05-2003
			JP 2001526670 T	18-12-2001
			US 6204417 B1	20-03-2001
EP 0589168	A	30-03-1994	DE 4230565 A1	17-03-1994
			EP 0589168 A2	30-03-1994
DE 2715666	A	12-10-1978	DE 2715666 A1	12-10-1978
			BE 865808 A1	09-10-1978
			CA 1098544 A1	31-03-1981
			FR 2386508 A1	03-11-1978
			GB 1599598 A	07-10-1981
			IT 1094292 B	26-07-1985
			JP 53124206 A	30-10-1978
			NL 7803695 A	10-10-1978
			US 4214106 A	22-07-1980
EP 1112776	A	04-07-2001	JP 2001246254 A	11-09-2001
			EP 1112776 A1	04-07-2001
			US 2001021781 A1	13-09-2001



# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationale Patentzeichen

PCT/EP 03/09513

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07C213/00 C07C29/149

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
A	WO 99 38824 A (SCHULZE TILLING ANDREAS ;ANTONS STEFAN (DE); WOLTERS ERICH (DE); B) 5. August 1999 (1999-08-05) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1; Beispiele 1-12 ---	1,2
A	WO 99 38613 A (SCHULZE TILLING ANDREAS ;ANTONS STEFAN (DE); WOLTERS ERICH (DE); B) 5. August 1999 (1999-08-05) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,3; Beispiele 6-16 ---	1,2
A	WO 99 38838 A (SCHULZE TILLING ANDREAS ;ANTONS STEFAN (DE); WOLTERS ERICH (DE); B) 5. August 1999 (1999-08-05) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-10; Beispiele 1-20; Tabelle 1 --- -/-	1,2

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Januar 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/02/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rufet, J

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 52891 A (WULFF DOERING JOACHIM ; BASF AG (DE); PINKOS ROLF (DE); FISCHER ROL) 26. November 1998 (1998-11-26) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-9	1
A	EP 0 589 168 A (HUELS CHEMISCHE WERKE AG) 30. März 1994 (1994-03-30) Seite 2 -Seite 3; Anspruch 1	1
A	DE 27 15 666 A (HOECHST AG) 12. Oktober 1978 (1978-10-12) Anspruch 1; Beispiel 1	1
A	EP 1 112 776 A (TONEN SEKIYUKAGAKU KK) 4. Juli 2001 (2001-07-04) Anspruch 1	1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Zeichen

PCT/EP 03/09513

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9938824	A	05-08-1999	DE	19803893 A1	05-08-1999
			AU	2717099 A	16-08-1999
			WO	9938824 A1	05-08-1999
			EP	1066232 A1	10-01-2001
			JP	2002501935 T	22-01-2002
			US	6355848 B1	12-03-2002
WO 9938613	A	05-08-1999	DE	19803888 A1	05-08-1999
			AU	3249499 A	16-08-1999
			WO	9938613 A1	05-08-1999
			EP	1051250 A1	15-11-2000
			JP	2002501817 T	22-01-2002
			US	6376414 B1	23-04-2002
WO 9938838	A	05-08-1999	DE	19803892 A1	05-08-1999
			AU	2617899 A	16-08-1999
			DE	59904948 D1	15-05-2003
			WO	9938838 A1	05-08-1999
			EP	1051388 A1	15-11-2000
			JP	2002501941 T	22-01-2002
WO 9852891	A	26-11-1998	US	6310254 B1	30-10-2001
			DE	19720657 A1	19-11-1998
			CN	1109009 B	21-05-2003
			DE	59806195 D1	12-12-2002
			WO	9852891 A1	26-11-1998
			EP	0983219 A2	08-03-2000
EP 0589168	A	30-03-1994	ES	2187029 T3	16-05-2003
			JP	2001526670 T	18-12-2001
			US	6204417 B1	20-03-2001
			DE	4230565 A1	17-03-1994
			EP	0589168 A2	30-03-1994
DE 2715666	A	12-10-1978	DE	2715666 A1	12-10-1978
			BE	865808 A1	09-10-1978
			CA	1098544 A1	31-03-1981
			FR	2386508 A1	03-11-1978
			GB	1599598 A	07-10-1981
			IT	1094292 B	26-07-1985
			JP	53124206 A	30-10-1978
			NL	7803695 A	10-10-1978
			US	4214106 A	22-07-1980
EP 1112776	A	04-07-2001	JP	2001246254 A	11-09-2001
			EP	1112776 A1	04-07-2001
			US	2001021781 A1	13-09-2001